UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE

FACULTE de MEDECINE de CRETEIL

année 1971

29

THESE

doctorat Médecine

par

C. LOISEAU

né le 5 février 1937

Nanisme
Stéatorrhée
Trouble de l'excrétion des IgA

Président : M. le Pr BEAUMONT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

U N I V E R S I T E   D E   P A R I S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

F A C U L T E   D E   M E D E C I N E - CRETEIL

-:-

ANNEE 1971

T H E S E

pour le

D O C T O R A T   E N   M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Claude Fernand Jean L O I S E A U
Né le 5 Février 1937
Externe des Hôpitaux de Paris

-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-:-:-:-:-:-

NANISME
STEATORRHEE ET
TROUBLE DE L'EXCRETION DES IGA

-:-:-:-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur BEAUMONT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

LOISEAU Claude Fernand Jean

N A N I S M E

S T E A T O R R H E E et

T R O U B L E de L' E X C R E T I O N des I g A

Je dédie cette thèse

A ma mère et à mon père ,

dont la joie aurait été sans limite .

A ma femme

dont la présence affectueuse et efficace
a facilité mon travail et épaulé mes efforts.

A ma fille .

A mes beaux parents

dont le soutien a été constant.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543511_0033

A Monsieur le Professeur BEAUMONT

qui m'a fait l'honneur

d'accepter la présidence

de cette thèse .

En témoignage de ma reconnaissance.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Philippe REINERT, chef de clinique à la Faculté de CRETEIL

Qui m'a éclairé de ses conseils précieux et m'a aidé si amicalement dans l'élaboration de cette thèse

A mes maîtres du service de pédiatrie de
l'hopital intercommunal de CRETEIL.

Docteur Paul LAJOUANINE ,

dont la sagesse,la clairvoyance
et la bonté au service de la
pédiatrie auront été un modèle.

Docteur Jean CANET ,

qui a guidé mes balbutiements
auprès des nourrisson et des enfants
avec tant de patience et de compétence.

Aux Docteurs Guy PESNEL.
André FABRE.

Aux Infirmières de ce service de Pédiatrie
dont le travail et le devouement
ont fait mon admiration

A mes Maîtres d'externat .

Monsieur le Docteur Cl. DUBOST

Monsieur le Docteur FRILEUX

Monsieur le Docteur CONTE

Monsieur le Docteur WOLFROMM

C H A P I T R E   I

I N T R O D U C T I O N .

1. INTRODUCTION .

Nous avons eu l'occasion d'étudier au Centre Hospitalier Inter Communal de CRETEIL depuis juin 1966,un garçon portugais atteint d'un retard staturo-pondéral et d'une stéatorrhée massive.

Après avoir éliminé les causes banales de stéatorrhée chez l'enfant,l'étiologie retenue fut une dysgammaglobulinémie par absence d' IgA .En effet,initialement les immunoélectrophorèses et les dosages quantitatifs ne révélèrent qu'un taux extrèmement faible d' IgA. Mais paradoxalement la biopsie jéjunale,qui avait mis en évidence des villosités normales,allait affirmer la présence de plasmocytes "sécréteurs d' IgA".

A cette époque,l'immunofluorescence étant contestée,le malade fut classé dans le cadre des dysgammaglobulinémies du type III par analogie aux publications de Heremans et Crabbe.

Quatre ans plus tard,ce diagnostic est remis en question parce que l'enfant ne présente aucune susceptibilité aux infections,et surtout parce que la présence de plasmocytes sécréteurs d' IgA est confirmée par différents anti-sérums au niveau d'un prélèvement chirurgical d'iléon.

Après avoir envisagé un lymphome méditérranéen dont le tableau clinique est assez voisin,il nous a semblé intéressant de rapporter cette observation,qui,tout en se rapprochant des myélomes non excrétants en diffère fondamentalement par l'absence de paraproteine.

C H A P I T R E II

O B S E R V A T I O N : I P A R T I E

2. OBSERVATION.

Antonio est né le 29/IX/1961 au Portugal.

Il est hospitalisé dans le service de Pédiatrie le 7 juin 1966, à l'âge de 4 ans et demi, pour certaines manifestations aigues récentes pulmonaires et articulaires.

Il présente en outre :

- une diarrhée chronique
- et un important retard staturo-pondéral.

A/ Les Antécédents :

Ils sont difficiles à préciser car les parents ne sont en France que depuis trois mois, et ne parlent pas le français.

L'accouchement:

semble avoir été normal, mais il est impossible d'obetnir un quelconque renseignement sur le poids et la taille de l'enfant avant l'hospitalisation, ni sur ses antécédents pathologiques.

La famille comprend :

- le père, la mère, un frère de 8 ans et une soeur de 3 ans
- tous seraient en parfaite santé.

B/ L'histoire de la maladie :

Les troubles digestifs semblent avoir débuté vers l'age de 7 mois.

A cette date correspondrait une modification du régime : introcuction des farines (ou simple changement de lait ?)

Au paravant il est impossible de faire préciser le mode d'alimentation.

Quoiqu'il en soit, c'est à cette époque que le maître symptome clinique est apparu : selles très abondantes, nombreuses, liquides ou semi-liquides, jaunâtres et très fétides .

Il n'y a jamais eu d'anorexie, au contraire, l'appêtit est exagéré.

Pas de vomissement non plus.

Progressivement, s'est démasquée une augmentation du volume de l'abdomen et un retard staturo-pondéral, alors que le développement psychique s'effectuait tout à fait normalement: l'enfant est toujours resté gai et joueur.

Les signes aigüs qui ont motivé l'hospitalisation seraient au contraire d'apparition très récente, datant de 4 à 5 jours: syndrome infectieux pulmonaire et manifestations articulaires.

C/ A l'entrée dans le service le 7 juin 1966 :

(1) Clinique

On se trouve en présence d'un enfant fatigué, pâle, sans signe de déshydratation, légérement fébrile (37°6).

On note une toux grasse, l'examen met en évidence 3 ordres de signes:

1) un foyer pulmonaire de la base gauche

- décelé cliniquement par une zone de râles crépitants, et confirmé radiologiquement par la présence d'une opacité floue non segmentaire, paracardiaque gauche.

2) un syndrome polyarticulaire :

- poignets et chevilles sont le siège de phénomènes inflammatoires discrets mais nets : rougeur et chaleur modérée, tuméfaction surtout nette à la face dorsale du carpe, enfin douleurs spontanées et à la mobilisation.

- les autres articulations sont indemnes.

3) surtout un état important de maigreur contrastant avec une toute aussi importante dilatation abdominale: gros ventre météorisé avec circulation collatérale sus-ombilicale.

- a l'examen ne sont retrouvées ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

- l'hypotrophie staturo-pondérale est nette, appréciée selon les abaques du C.E.C.D.E.

- pour un âge réel de 57 mois :

Poids : 10 kg soit un retard de 3,8 DS

taille : 88 cm soit un retard de 4 DS

Les rapports sont : Poids/Taille : - 15 %

Taille/Age : - 17 %

- l'âge osseux est de 44 mois.

Le reste de l'examen est négatif :

- pas d'infiltration cutanéo-muqueuse
- peau et phanères sont normaux
- aucune anomalie cardio-vasculaires ou neurologique.

Un élément va rapidement attirer l'attention et occuper le premier plan chez ce malade : le volume considérable des selles.

AU TOTAL :

Il s'agit d'un enfant très hypotrophique dont l'aspect évoque de prime abord,un syndrome polycarentiel.Cette carence est mise sur le compte d'un important trouble de la digestion du fait de l'extraordinaire abondance du volume fécal.
A ce tableau chronique s'ajoute une infection respiratoire,et un syndrome polyarticulaire aigü.

Le premier diagnostic évoqué est celui de mucoviscidose ou syndrome coeliaque par intolérance au gluten.

Des examens complémentaires sont demandés dans le but de confirmer ces hypothéses.

(2) Examens complémentaires .

1) COPROLOGIE -

a) le nombre et le poids des selles :

- sont impressionnantes : 4 à 12 selles chaque jour,toujours très abondantes.
- le poids total varie pour 24h. de 200 à 2000 grammes (dans le cours de l'évolution seront notées cependant des périodes de constipation de 2 à 3 jours)
- normalement le poids des selles ne devrait pas excéder 1,5 % du poids du corps,soit dans le cas particulier 100 à 150 g/j .

b) les selles :

- sont molles ou liquides,jaunàtres ou mastic
- d'odeur fétide

c)

c) la stéatorrhée est considérable :dans les premiers mois d'hospitalisation des dosages ont été pratiqués qui précisent :

Dates	Poids des selles en grammes	Poids des lipides dans les selles en G/24h	Poids des lipides en G/100 G de selle	Apport lipidique per os en G/24h	% d'élimination lipidique par rapport à l'apport (normalement inf. à 15%)
27/6/66	1400	31,78	2,27		
12/10/66	20	21,65	10,82	55,70	39 %
13/10/66	775	71,50	9;23	76	94 %

d) Produits d'origine microbienne

- dosage des acides organiques :
  . normalement 15 cc de Sol N pour 100 G de selles
  . le 18/7/66 22
  . le 12/10/66 43
  . le 13/10/66 39

- pH variant entre 5 et 9 et de façon générale,plus proche de 6

- dosage de l'ammoniaque :
  . normalement 2 à 3 cc de Sol N pour 100 G de selles
  . le 18/7/66 7,6

e) Examen fonctionnel de la digestion

- effectué le 18/7/66 par le Dr GOIFFON conclut à :
"selles d'évacuation accélérée,sans hypersécrétion avec stéatorrhée acide et savonneuse,créatorrhée.
. Digestion pancréatique insuffisante des fibres musculaires et des graisses ."

f) par ailleurs toutes les recherches de parasites et de nombreuses coprocultures ont été négatives dans le service.

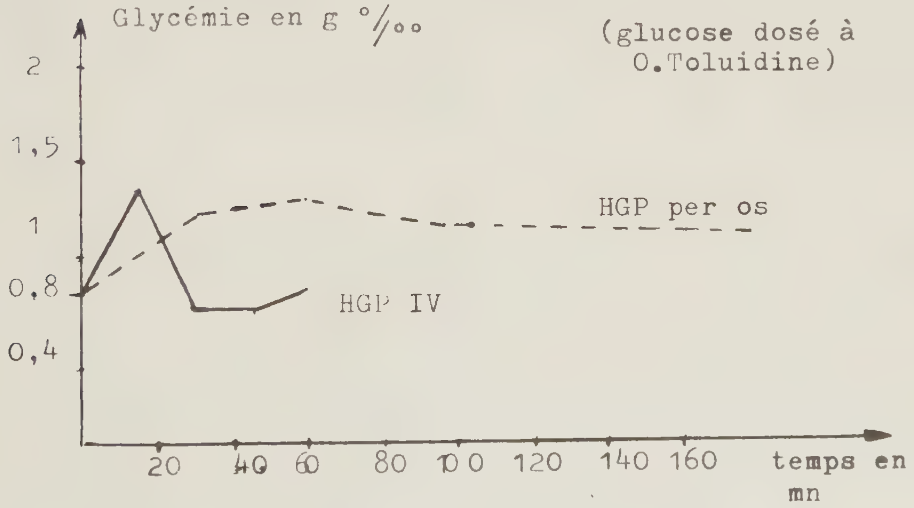
2) RECHERCHE DES SIGNES INDIRECTS DE MALABSORPTION -

a) Lipidique :

- cholestérol : le 8/6/66 .... 1,40 g °/oo
  le 13/1/67 .... 1,45 g °/oo
- lipides totaux : .... 4,5 g °/oo
- test au lipiodol:
  pour une dose absorbée de 440 mg,l'enfant élimine 25 mg dans les urines soit 5,5 % (les chiffres normaux d'élimination sont situés en moyenne entre 15 et 40 %)
- des lipidogrammes sont pratiqués:
  le 4/10/66 : rapport $\frac{\beta + \text{trainés}}{\alpha}$ = 2,8 (nl inf à 5)
  le 13/1/67 : un nouvel examen pratiqué dans le service du Pr POLONOVSKI indique une hypoalpha et bétalipoprotéinémie modérée.

b) glucidique :

- les glycémies pratiquées à plusieurs reprises,à jeûn,ont toujours donné des chiffres moyens de 0,80 g °/oo par la technique de Hagedorn.
- les hyperglycémie provoquée .



L'étude de la courbe d'HGP orale précise une absorption un peu retardée et surtout ralentie puisque 3 heures après l'ingestion,le chiffre de la glycémie est encore sup à 1 g.

Qunat à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie IV,elle n'est pas interprétable du fait de mauvaises conditions techniques,et nous ne l'avons pas refaite.

- Tests au D.Xylose :

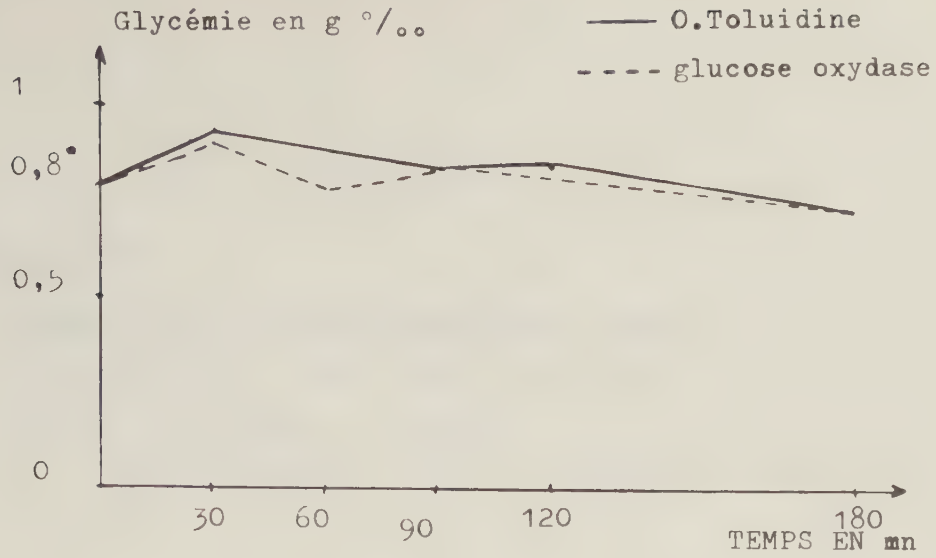
Date	Xylose ingéré	Urines des 5 premières heures	Urines des 4 heures suivantes
6/6/66	7,30 g	11 %	2 %
/10/66	8,12	10,22 %	4,67 %
	3,90	23,5 %	1,2 %

Diminution de l'absorption du xylose ingéré et partant de son élimination urinaire qui doit normalement être,auterme des 5 premières heures supérieure à 17 %,et au terme des 9 heures,entre 25 et 29 %.

Diverses épreuves d'intolérance aux sucres sont réalisées car on constate à diverses chromatographies des selles,qu'il existe de façon presque constante du glucose fécal ainsi qu'une fermentation comme en témoigne une richesse en acide lactique fécal.

- Une épreuve de charge au lactose (avec 2 g/Kg de lactose)
  - montre une faible montée de la glycémie à l'O.Toluidine de 0,90 à 1,05 pour redescendre ensuite encourbe plate à 0,90 à la 120 ème minute.
  - présence de glucose et de lactose au cours de l'épreuve,et passage de l'acide lactique fécal de 240 mg en 12 h avant l'épreuve à 1280 mg/24h après l'épreuve.

- Epreuve de charge au lactose :



Elle confirme le défaut d'absorption :l'enfant a absorbé 15,10 g de lactose.La courbe obtenue est pratiquement plate.

- Une épreuve au saccharose
  - montre une montée de la glycémie de 0,85 à 1,25 pendant 60 minutes,par O.Toluidine avec présence de glucose dans les selles,et un taux d'acide lactique de 8,90 g/24h ,les selles pesant 2,200 Kg .Le pH descend à 5,puis à 4,douze heures après le saccharose,mais il n'y a pas de saccharose à la chromatographie des selles.

- Une épreuve au maltose (avec 2g/Kg de maltose)
  - montre une courbe plate ,la glycémie passe de 0,90 à 1,25 par l'O Toluidine
  - la chromatographie des sucres dans les selles montre toujours la présence de glucose.

c) protidique :

- dosage des protides totaux dans le sang :
  a toujours été trouvé normal entre 72 et 76 g par litre.
- à l'électrophorèse sur papier:
  il n'existaient pas non plus d'anomalies majeures, si ce n'est une discrète élévation des gammas .

Dates	Prodides totaux	Albumine	Globulines alpha 1	alpha 2	béta	gamma
/6/66	75	43 %	6 %	14 %	11 %	26 %
9/9/66	73	46 %	5 %	12 %	12 %	25 %

On pouvait noter cependant une légère hypoalbuminémie, une discrète augmentation du taux des alphas 2 et des gammaglobulines que nous avions rapportée aux manifestations aigües épisodiques.

- à l'immunoélectrophorèse du 30/9/66 : on note augmentation importante des IgG - diminution notable des IgA.

d) Phosphore-Calcium et Magnésium :

L'enfant présentait initialement un rachitisme qui n'était qu'un des reflets du syndrome polycarentiel.

Les mesures diététiques, les apports vitaminiques ont progressivement corrigé ces troubles :

- en juillet 66: calcémie à 80 mg °/oo
- en septembre 66:
  . dans le sang Calcium .... 87 mg °/oo
  Phosphore ...... 30 mg °/oo
  Phosphatases ... 24 U.B
  . dans les urines Calcium .... 10 mg/24h soit 1mg/Kg/24h
  P_2O_5 .... 650 mg/24h
- en janvier 67

- en janvier 67:
    - dans le sang : calcium .... 95 mg °/oo
      phosphore ...... 32 mg °/oo
      phosphatases ... 5 U.B

Les clichés du squelette ne faisaient que confirmer les données biologiques par l'existence de manifestations d'ostéoporose et d'ostéomalacie avec :
- transparence exagérée de la trame osseuse
- stries de Looser-Milkman

- Aucune anomalie n'est notée pour le Magnésium
  - 22 mg/litre de Mg plasmatique (nl 21 $\pm$ 2 mg/l)
  - 61 mg/litre de Mg globulaire (nl 64 $\pm$ 4 mg/l)

e) Hydrominéral: et Hématologie

Les différents examens sont sensiblement normaux.
- ionogrammes sanguins :
  Légère diminution du taux de potassium à 3,6 mRq/l à l'un des premiers examens,alors que le sodium,le chlore et la réserve alcaline sont à des chiffres normaux.
- ionogrammes urinaires:
  Elimination parallèle normale des différents électrolytes,c'està dire Cl 100 mEq/24h Na 50 mEq/24h K 40 mEq/24h ,pour une diurèse oscillant entre 500 et 700 ml.
- épreuve de Dilution-Concentration :
  Concentration à 1025

- il n'est noté aux examens hématologiques qu'une petite hypochromie initiale (CCHM inférieur à 30) qui va d'ailleurs se corriger.
  Mais le fer serique est à un chiffre normal : 80 gammas/100 ml de sérum.
- le dosage du cuivre est également normal:
  - 132 microgrammes de Cu plasmatique total/100ml (nl 126 $\pm$ 36)
  - 33 mg/100 ml : céruloplasmine (nl 28 $\pm$ 5)

f) Vitaminique :

Tous les dosages et les épreuves de charge n'ont pas été éffectués.
Mais la diminution du taux du carotène dans le sang va être le témoin de la malabsorption lipidique et de la stéatorrhée puisque nous

trouvons un chiffre de 30 gammas % (nl 70 à 100 gammas/100 ml)
Le dosage de la vitaminémie A est normal : 54 gammas % (le taux doit être normalement supérieur à 35 gammas/100ml)

test de charge à la vitamine B12 marquée montre :

- quantité de vit B12 éliminée dans les urines de 48 h : 4 %
- stockage hépatique :.................................... nul
- absence de crise réticulocytaire 7j après l'injection

conclusion : absorption très diminuée de la vit B12

le test de charge à l'acide folique :

Avant épreuve	....	7 g/l
2 h après	....	15 g/l
4 h après	....	25 g/l

Commentaire :
Courbe assez plate,anormale,mais pas de décrochage net comme on peut l'observer dans un vrai symptome de malabsorption,résultat très surprenant chez un enfant qui n'a ni mégaloblastose ni anémie.

3) ETUDES DES SUCS DIGESTIFS -

Une étude pratiquée par le laboratoire du Dr GOIFFON reconnaissait l'intégrité des fonctions enzymatiques gastriques.

Les sécrétions biliaires et les différents enzymes d'origine pancréatiques ont été étudiés à 2 reprises par tubages et prélèvements duodénaux au laboratoire de l'Hopital et chez le Pr POLONOVSKI - les résultats ont été normaux tant par les volumes recueilles que par les dosages des sels biliaires et par les mesures des activités enzymatiques pancréatiques : trypsique,chymotrypsique carboxypeptidique et lipasique.

TUBAGE DUODENAL pratiqué le 13/10/66 à l'hopital de CRETEIL

Temps	Volume recueilli en ml	pH	Activité lipasique en ml NAOH N/10 rapportée à chaque échantillon	Activité trypsique	Activité amylasique en U.Carraway	Sels biliaires en mg/l
Avant	1	5	Insuff	Insuff	820	40
0' après njection écrétine	3,3	6	0,6	2,9	1900	40
0' après njection écrétine	1,6	8	Insuff	4,9	2700	40
près sulf agnésie	6,5	8	8	5,9	4100	80
	volume total 12,4			moyenne 4,6	moyenne 2380	
Normale enfant			3 à 30 U			100 à 400 mg

TUBAGE DUODENAL pratiqué le 13/1/67 résultats de l'Hopital TROUSSEAU

Temps	Volume	pH	Lipase	Amylase	Trypsine	Bicar.
Avant	11	8	160	11 000	++ 1/1600 +- 1/3200	51 U/cc
Sécrétine						
P1	7 cc	8	192	10 000	++1/1600 +-1/3200	160 U/cc
P2	8,5	8	180	5 500	++ 1/800 +- 1/1600	145 U/cc
Pancréozymine						
P bile ++	20	7,5	148	5 000	++ 1/1600 +- 1/3200	121 U/cc

TUBAGE DUODENAL pratiqué le 27/1/67

Avant	9 cc	8	164	120 000	++ 1/3200	80 U/cc
Pancréozymine						
P1 Bile ++	10,5	8	168	96 000	++ 1/2000 +- 1/3200	227 U/cc
P2 Bile ++	3	8	132	70 000	++ 1/800 +- 1/1620	250 U/cc
SO_4Mg						
S1	5,5	7,5	40	4800	++ 1/800	109 U/cc
S2	4	7,5	120	4800	+- 1/1600	77 U/cc

Dosage des sels biliaires P1 = 7,6 g°/oo

du cholestérol P1 = 2 g °/oo

<u>TESTS DE LA SUEUR</u> : éliminaient une fibr ose kystique du pancréas

11/6/66 .... 42,6 mEq/l

27/9/66 .... 32 mEq/l

4) ETUDE RADIOLOGIQUE DU TUBE DIGESTIF -

a) la radiologie du grêle,après repas baryté:
montre une évacuation à une vitesse normale et le cecum est atteint dans les délais normaux (inférieurs à 4 heures)
S'il n'y apas de fragmentation nette de la baryte,le fait important est l'existence d'une distension des anses jéjunales.

b) le lavement baryté:
pour vérifier l'état colique visualise un colon un peu allongé, dont la muqueuse est irrégulière etspiculée donnant l'aspect de colite sévère.

5) RECTOSCOPIE -

normale
Quatre rectoscopies en deux ans se sont révélées normales.

Deux biopsies rectales

"l'examen histologique montre un petit fragment de muqueuse rectale avec des glandes coliques parfaitement normales remaniées par une discrète inflammation du chorion.
le chorion sous-muqueux contient quelques cellules lymphoides et quelques vaisseaux congestifs.
La muco-sécrétion est bien conservée.
Aucun signe de malignité,aucun signe d'inflammation spécifique, de maladie de système n'a été rencontré sur les fragments examinés " Dr LANCRET.

6) Une BIOPSIE du GRELE (Dr FONTAINE) est finalement pratiquée

- le petit fragment de muqueuse jéjunale examiné ne présente pas d'anomalie histologie significative.
- plusieurs villosités sont bien visibles et ont une hauteur et une morphologie normale.
- l'épithélium de surface a une structure conservée,un plateau strié bien individualiéé.
- le chorion contient des éléments histiocytaires et lympho-plasmocytaires ainsi que des cellules à cytoplasme éosinophile. La densité cellulaire est peut être un peu accrue au voisinage des cryptes de Lieberkuhn.Un gros ilôt lymphoide à centre germinatif coupe une partie du chorion;le relief villositaire sus-jacent est très émoussé.
- pas d'image de lymphangiectasie.

AU TOTAL - Muqueuse jéjunale dans les limites histologiques de la

7) DEVELOPPEMENT INTELLECTUEL ET PSYCHIQUE -

Enfant s'adaptant bien aux différentes situations de l'examen psycho-moteur.

Vif,coopérant,pas d'anxièté mais par moment méfiance (refuse les exercices les yeux fermés) venant probablement de son hospitalisation.

Capricieux,profitant de la situation quand un exercice l'ennuie il prétend qu'il a mal au ventre ou à la tête,le malaise disparaît instantanément à l'exercice suivant.

Antonio a un bon niveau psycho-moteur.Si les résultats sont un peu faible sur le plan de l'organisation spatiale ils sont très bons au niveau de la coordination;mais il y a une certaine maladresse manuelle qui ne justifie pas une rééducation.IL me semble qu'il suffirait de le mettre, s'il ne peut suivre sa scolarit par la suite, à un traitement pour lui permettre d'acquerir une certaine discipline et contention motrice.

3. EVOLUTION ET DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

A/ Dans les jours qui ont suivi le début de l'hospitalisation et sous l'influence d'un traitement antibiotique :

- les signes pulmonaires qu'accompagnait une hyperleucocytose neutrophie ont disparu.
- l'épisode articulaire n'a pas trouvé d'explication classique en particulier :
  - . A.S.L.O 80 U.A.S
  - . Waaler-Rose, latex, cellules LE, anticorps anti-DNA tous (-)

et en quelques jours cet épisode articulaire avait disparu avec VS passant de 57-95 à 6-20.

Seule persistait la diarrhée chronique avec stéatorrhée.

----(1) Le diagnostic de mucoviscidose avait été le premier évoqué devant l'ensemble clinique, mais la normalité des tests de la sueurs et des tubages duodénaux ont permis rapidement d'éliminer ce diagnostic.

----(2) Le diagnostic de syndrome de malabsorption par intolérance au gluten paraissait l'hypothèse la plus logique sur un faisceau d'arguments :

- notion de fréquence
- début à 7 mois
- stéatorrhée avec malabsorption sans anomalie du chimisme gastrique et duodénal.
- retard majeur de la croissance staturo-pondéral

Seul :

- l'examen radiologique du grêle permettait d'émettre un doute le grêle proximal paraissait normal, seul le grêle terminal était touché.
- mais la biopsie du grêle est normale

Dans ces conditions et néanmoins, on décide un régime sans gluten à partir du mois de juillet 1966.

entre juillet 66 et mars 67 ,on constate :

1) une prise de poids de près de 2 Kg : mais cette prise de poids peut aussi bien être dûe à un nursing assidu avec utilisation prolongée de thérapeutique anti-infectieuse, avec un régime assurant un apport hypercalorique qui avait vraisemblablement fait défaut.

2) la stéatorrhée a bien diminué mais persiste,variant de 4 g/24h à 11 g/24h

3) le poids des selles subit quant à lui de grande variations de 300 g à 1 kg/24hmais n'est jamais normalisé à aucun moment,même au bout de 8 mois de régime sans gluten.

4) et surtout : la croissance staturale est totalement stoppée
- taille inchangée : 88 cm (pour 5 ans et 2 mois)

La 2ème biopsie duodénale est faite le 12/5/67

- elle ne montre aucun signe de maladie coeliaque: le diagnostic peut,nous semble-t-il dès lors être complètement récusé sans arrière pensée.

---- (3) Certains autres causes pouvaient être très rapidement écartées :

a) tous les court-circuits digestifs,qu'il s'agisse 'une malformation digestive congénitale ou d'une exérèse chirurgicale.
b) une maladie de Crohn,un processus tumoral ou une localisation digestive d'une hémopathie maligne : leucose ou Hodgkin.
c) un syndrome d'irritation intestinale aui aurait pu être la conséquence :
   - d'une infection parasitaire,notamment par lambliase massive.
   - d'une infection bactérienne ou mycosique,mais toutes les recherches ont été négatives.
   - voir d'une action médiacamenteuse,toxique au niveau des muqueuses digestives et de tels cas ont été décrits à de nombreuses reprises avec la néomycine per os.
d) un déficit en béta lipoproteine: mais rien ne permettait de s'y arrêter,
   - tant du point de vue clinique : n'était notés ni ataxie, ni rétinite pigmentaire,ni acanthocytose.

- que du point de vue biologique, puisque le taux des lipides et du cholestérol dans le plasma étaient normaux, et le lipidogramme ne montrait que des anomalies très minimes. La pièce biopsique elle même ne présentait pas les lésions typiques récemment décrites (NEZELOF)

e) un trouble de l'absorption de la vitamine B12 ou de l'acide folique ou une anomalie de leur métabolisme, mais n'était pas retrouvé le syndrome hépatologique caractéristique.

f) une intolérance digestive, congénitale, aux sucres, dont les manifestations sont bien particulières, faciles à reconnaître:
- élimination de selles très liquides, non fétides, très acides, irritantes et qui surtout contiennent des sucres en grande quantité, la chromatographie permettant de situer avec précision le ou les sucres mal absorbés.

----(4) Certaines maladies rares, souvent inconnues chez l'enfant, ont pu être éliminées par l'étude du prélèvement biopsique intestinal :
- maladie de Whipple
- tuberculose intestinale, lymphomes
- surcharge amyloïde
- sclérodermie
- pneumatome kystique du grêle

--- (5) En fait pouvait se discuter une insuffisance en sucs digestifs, ce qui a fait pratiquer 2 tubages duodénaux: les résultats comme il a été dit plus haut, n'ont pas montrer d'anomalies particulières :
- l'excrétion pancréatique présentait une activité lipasique, amylasique et trypsique qui éliminait une hypoplasie pancréatique ou un déficit congénital en lipase pancréatique.
- le volume de l'excrétion biliaire, le taux des sels biliaires étaient également normaux.

4. TENTATIVES DIETETIQUES .

Ce tableau digestif va être soumis à diverses tentatives diététiques d'une durée moyenne d'un mois chacune.

1) Régime pauvre en lipides

- n'apportant que 2,40 g/24h de lipides (pour 42,50 g/24 h de protides) avec un total de 142 cal/Kg
- fait disparaît la stéatorrhée (2,16 g - 0,55 - 0,65 g/24h)

2) Régime pauvre en lipides auquel on ajoute des triglycérides à chaines moyennes (Portagen)

- qui apporte au total 10,25 g/24h de lipides
- fait lui aussi pratiquement disparaître la stéatorrhée.

Mais pendant l'un et l'autre régime le poids des selles reste toujours élevé aux environs de 1 Kg/24 h

3) On essaye ensuite un régime sans cellulose,sans gluten et réduit en lipides

- ne dépassant pas 25 g/24h
- il fait très légèrement diminuer le poids dse selles qui varie entre 200 ét 700 g/24h.
- lorsqu'avec ce régime ,qu'on porte à 150 cal/Kg,on fait monter le taux d'apport lipidique à 33 g/24h,le poids des selles s'établit aux alentours de 900 g/24h (avec des extrèmes de 1500 g/24h)
- la stéatorrhée varie entre 5 et 21 g/24h
- le taux d'acides organiques varie entre 86 et 300 mEq/24h,ce qui est très élevé,avec présence fréquente de glucose et de fructose

L'enfant étant à un régime sans lactose,au moment des poussées d'aggravation qui s'intercalent par périodes pendant la mise aux différents régimes diététiques et semblent accompagner les ondulations fébriles ou les infections respiratoires.

Ces poussées d'aggravation s'accompagnent parfois d'émission de pus dans les selles,mais il n'y a jamais d'émission sanglante.

5. TENTATIVES THERAPEUTIQUES .

Nos tentatives thérapeutiques se sont aussi soldées par un échec :

- traitements absorbants
- bismuth
- charbon non lactosé
- lavements comportant mycostatine et abiocine
- antibiothérapie, ferments lactiques ....

Il nous a semblé cependant que la pénicilline I.V à fortes doses est parfois suivie ou accompagnée d'une diminution de volume des selles.

6. ASPECT IMMUNITAIRE .

Mais cette observation présente un aspect immunitaire qu'il est important de discuter.

L'évolution de cette maladie dominée par la malabsorption sévère, aggravée d'une insuffisance colique avec poussées de colite est émaillée d'accidents extra-digestifs :

- éruption maculo-papuleuse avec énanthème sans Köplick,sans adénopathie ,ni hépatosplénomégalie en juine 67.
- 3 manifestations articulaires en 4 mois,à type d'arthralgies sans signes inflammatoire clinique,ni biologique,et atteignant hanches,coudes et poignets.
- mais surtout infections rhino-pharyngées,otitiques et pulmonaires et méningitique puriforme aseptique.

Ces infections sont parfois sévères avec nette altération de l'état général et très souvent accentuation de la diarrhée.

La réponse aux antibiotiques est toujours excellente : ils sont le plus souvent administrés par voie I.V

Or cet ensemble évolutif clinique s'enrichit d'une constation biologique remarquable :

- à l'hypergammaglobulinémie à 26 % constatée à l'électrophorèse sur papier,correspond chez ce garçon de 7 ans,une disparition totale des IgA sériques : 25 mg/100 ml (adultes 394 - 591
nourrissons 28 - 74)

le taux des IgM est normal.

	ELECTROPHORESE			IMMUNO ELECTROPHORESE		
	Alpha 2	Béta	Gamma	IgG	IgA	IgM
30/9/66			↗ ++	↗ ++	↘ ++	=
21/11/66				↗ +	=	↗ +
13/1/67	↘ +		↗ ++	↗ ++ (x 2 ou 3)	↘ + (de 1/4)	↗ +
27/1/67			↗ ++	↗ ++ (x 2)	↘ ++ (de ½)	↘ ±
21/2/67	↗ ++	↗ +	↗ ++	↗ ++ (x 2)	=	++ (x 2) ↗

Cette insuff isance en IgA s'accompagne,sur le plan humoral :

- taux d'ASO bas à 80 U.A.S
- agglutinines régulières présentes à taux faibles
- anticorps antiDNA : négatifs
- réaction de Waaler Rose et au Latex : (-)
- recherche d'anticorps anti-colon : (-)
  (à 3 reprises,laboratoire d'immunologie du Pr HALPERN)

Immunité retardée :(aucune anomalie)

- tuberculine (+) après BCG
- tests microbiens et candidine normalement positifs

sur le plan hématologique :

- il n'y a jamais eu de lymphopénie (supérieur à $1500/mm^3$)
- végétations adénoides de volume et d'histologie normales.

AU TOTAL :

Il existe d'une part : un syndrome de diarrhée chronique avec malasorption digestive prédominant sur l'iléon et une insuffisance colique très sévère; et

d'autre part : une insuffisance en IgA sériques persistant encore après l'age de 7 ans,accompagnée d'une fragilité modérée aux infections

Or ,l'examen en immunofluorescence de la muqueuse jéjunale, (Lab. du Pr L.HARTMANN) montre chez cet enfant :

" en lumière ultra-violette des villosités nombreuses et bien développées;un chorion muqueux contenant un infiltrat lymphoplamocytaire et riche en éléments fluorecents.Ces derniers ont été retrouvés en quantité normale pour chacune des trois immunoglobulines".

Donc,pour cet enfant nous sommes actuellement devant une insuffisance en IgA sérique,mais avec un taux normal en IgA sécrétoire au niveau du jéjunum.

La constatation d'une insuffisance en IgA sériques nous a conduit à tenter un traitement d'injections I.V puis I.M tous les 4 jours de solutions d'IgA apyrogènes fournies par Mme STEINBUCH du C.N.T.S, mais jamais d'IgA per os.Tout cela contrôlé par des dosages répétés d'IgA sans la moindre modification du taux d'IgA sériques d'une part

et sans la moindre modification du tableau digestif et infectieux d'autre part. Il faut aussi signaler un accident de collapsus au cours d'une injection qui nous a fait stopper immédiatement cette tentative thérapeutique.

Compte tenu de l'état psychologique de l'enfant, et de son désir de rentrer dans sa famille, et malgré les inconvénients pour le régime que représente la rentrée au domicile familial, on décide que pendant les vacances il irait chez ses parents avec un régime sans gluten et sans lactose.

CHAPITRE III

OBSERVATION: 2° PARTIE

DEUXIEME PARTIE 1970-71

De 1968 à mai 1970, Antonio C. vit dans sa famille avec ses parents et ses frères et soeurs.
Il ne suit aucun traitement particulier excepté la prise régulière de charbon.
Il ne s'infecte pas et contracte, comme le reste de la fratrie, une grippe et la coqueluche.
Pendant cette période la fréquentation scolaire est bonne et les résultats sont satisfaisants.
Devant son hypotrophie staturo-pondérale impressionnante un médecin décide une nouvelle hospitalisation.

Quatre points dominent alors la pathologie de cet enfant :

1. la diarrhée chronique
2. le nanisme
3. un nouveau problème caractérisé par une polyuro polydipsie
4. un problème immunologique persistant .

1. LA DIARRHEE CHRONIQUE

persiste identique à celle du début de la maladie :

- le poids des selles oscille entre 1000 et 2800 g
- la stéatorrhée entre 12 et 82 g/24h

STEATORRHEE sous régime normal		
Poids des selles en g	Poids des lipides en g/24h	Poids des lipides en g/100 g de selles
1050	33,21	3,32
1200	12,48	1,04
2100	82,11	3,91
785	37,68	4,80
2785	97,47	3,50

- néanmoins le retentissment sur la trophicité est modéré
- taux des protides et lipides normaux :
  - . Protides 76 g/l
  - . Electrophorèse A 50 alpha1 7 $alpha_2$ 13 béta 11 gamma 19
- la carence en vitamine liposolouble n'est pas évidente .
- bilan normal des facteurs de la coagulation
- bilan phosphocalcique :
  - . sanguin : P .... 49 mg/l
    Ca .... 97 mg/L
    P. alcalines. 11 U Bodansky
  - . urinaire; Ca 1,5 mg/Kg/24h
    P 15 mg/Kg/24h

- par contre les ionogrammes sanguins montrent parfois une kaliémie basse entre 2,5 et 2,7 mEq associée à une élimination urinaire basse mais non nulle entre 12 ét 16 mEq/24h . Les autres éléments du ionogramme sont normaux en particulier le pH sanguin (le pH urinaire est à 6)

- le test de Schilling hautement anormal en 1968 évoquant une anomalie de l'iléon terminal est proche de la normale en 1970.

- les clichés de l'intestin (lavement baryté et transit du grêle) ne montrent que des anomalies mineures; pas de signes de colite pas d'anomalie de la muqueuse du grêle.

- On tente de pratiquer des biopsies étagées du grêle à l'aide d'une sonde suédoise dans le service du Dr BERNIER,mais Antonio refuse obstinément d'avaler la sonde.Si bien que l'on décide d'hospitaliser l'enfant dans le service du Pr PETIT à St Vincent de Paul afin d'aborder par médian son grêle et d'en prévever un fraguement.

a) Macroscopiquement, in situ

- l'iléon a un aspect tout à fait anormal : il existe une congestion veineuse importante, la consistance est flasque, pas de réaction à la pince, pas d'augmentation de calibre. les ganglions semblent normaux et en particulier n'ont pas d'aspect tumoral.

b) Histologiquement,un fragment est prélevé et confié à l'anatomo-pathologie :

- Divers prélèvements ont été placés dans l'isopentane puis l'azote liquide. Ces prélèvement sont destinés à une étude par technique d'immunofluorescence.Les fragments de grêle confiés à l'étude histologique concernent vraisemblablement l'iléon.En effet,on observe des villosités intestinales et des cryptes relativement riches en cellules caliciformes. La hauteur de ces villosités et la profondeur des cryptes restent normales.Le revêtement de ces éléments comporte

une proportion correcte de cellules à plateaux striés et de cellules caliciformes.Certaines villosités dilatées ont un aspect un peu renflé.Cependant le chorion ne contient aucun histiocyte anormal.La coloration par le PAS ne met pas en évidence de cellules contenant des granulations PAS^{+}.Le tissu lymphoide de cette muqueuse intestinale reste disposé régulièrement.Il comporte quelques follicules à centre clair.

Les éléments qui constituent ce tissu lymphoide sont des cellules mononucléées. La coloration par le vert de méthyle pyronine met en évidence de rares éléments dont le cytoplasme est pyroninophile mais les caractères de ces cellules ne permettent pas de penser qu'il s'agisse de plasmocytes.

La sous-muqueuse intestinale contient des lymphatiques dilatés.

La musculeuse est saine,son innervation est normale.

CONCLUSION :

Biopsie intestinale pratiquée au cours d'une stéatorrhée avec déficit sérique en IgA montrant l'absence d'atrophie villositaire et une absence de plasmocyte sur cette biopsie.

TENTATIVES DIETETIQUES

1 - La suppression de tout apport lipidique ramène la stéatorrhée à la normale,démontrant ainsi une seconde fois l'absense d'entéropathie exsudative.

2 - La cholestyramine (Questran *)

Elle fut associée à un régime sans lipide car il a été démontré qu'en neutralisant les sels biliaires,elle supprimait l'irritation colique que ceux ci provoquent,lorsqu'il existe un trouble de leur réabsorption.

La cholestyramine fut prescrite à la dose de 5 g 2 fois/jour puis 5 g 3 fois par jour soit 15 g.

Le résultat fut spectaculaire sur le transit,pour la première fois une constipation s'installe (1 selle par jour environ dont le poid n'excédait pas 500g)

3 - Le colostrum : il serait capital de donner à cet enfant du colostrum qui semble avoir un effet remarquable dans les stéatorrhées de l'adulte.

2. UN DEUXIEME SYMPTOME S'EST AFFIRME : LE NANISME

En effet la courbe staturo-pondérale montre un aplatissement progressif surtout net en 1970. (cf. p 28 bis).

Son nanisme est harmonieux. L'âge osseux est en rapport avec la taille 5 ans pour un âge statural de 4 an ½ .

Or cet enfant ne semble pas carencé ni en proteines, ni en minéraux ni en vitamines comme le laisserait présager son trouble intestinal.

Dans quelle mesure cette diarrhée chronique est-elle responsable d'un tel nanisme ?

Il est donc logique de penser à une <u>participation hypophysaire</u> surajoutée, peut être tardive :

1) La morphologie de cet enfant malgré son air viellot n'est pas très évocatrice du nain hypophysaire.

2) absence d'accidents hypoglycémiques.

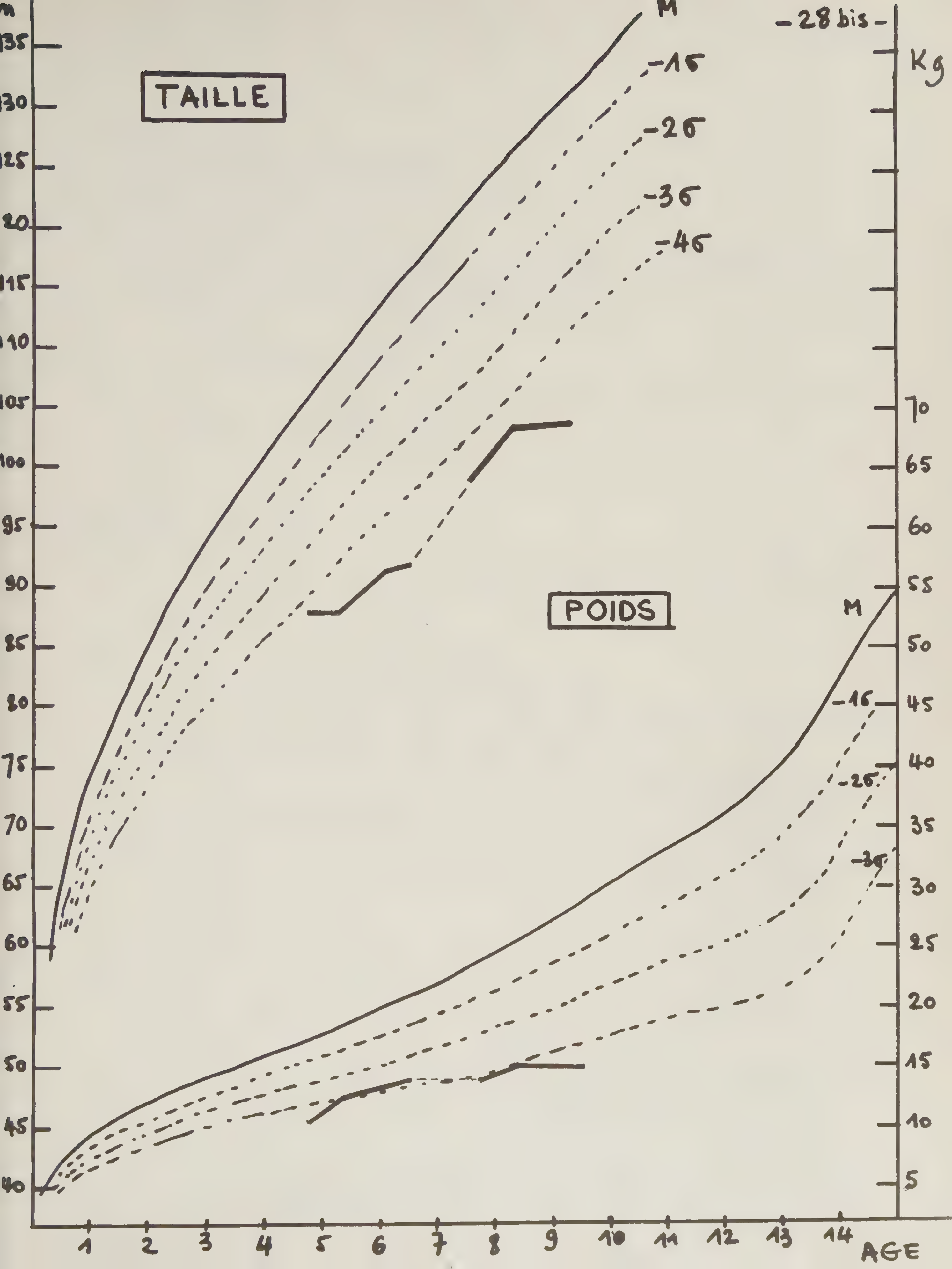
3) hypoglycémie provoquée intra-veineuse

4) dosage de la STH au cours d'une perfusion d'arginine en cours.

La recherche d'un autre déficit anté-hypophysaire comportera :

a) <u>pour la thyroide</u> :
- cholestérol
- réflexogramme
- test de Quérido

De toute façon il n'existe aucun signe clinique d'hypothyroidie.



- 28 bis -
TAILLE
POIDS
M
-1σ
-2σ
-3σ
-4σ
Kg
AGE

b) <u>pour les surrénales</u>
- 17 céto
- 17 OH urinaires
- les ionogrammes répétés n'ont jamais montré d'hyponatrémie et de natriurèse excessive, mais il serait utile de faire un test de Thorn et un test à la métopirone.

c) <u>pour les gonades</u>

Quant aux gonadostimulines, les chiffres obtenus à 9 ans ½ sont difficiles à interpréter.

3. LA POLYURO POLYDIPSIE .

Cette seconde partie de l'observation est remarquable par l'apparition d'une polyuro-polydipsie alors qu'Antonio vivait sans controle médical chez lui en 1969 .

Après avoir considéré qu'il s'agissait :
- d'une polyurie liée à un rein kaliopénique
- et d'une potomanie inévitable pour compenser la charge osmotique énorme entrainer par son alimentation.

Un test à la pitressine contre toute attente s'est révélé <u>franchement positif</u>. en diminuantla polyurie des 3/4.

L'impossibilité de faire supporter à l'enfant une épreuve de restriction hydrique dans le service avait déjà fait soupçonner le déficit hypophysaire.

Devant cette átteinte tardive de la post-hypophysa on recherche :

- une tumeur malgré l'absence de complication de voisinage (oculàire en particulier) l'encéphalographie gazeuse est strictement normale.
- il n'existe aucun signe de maladie générale(BBS, réticulose, phacomatose ..)

- l'hypothèse d'un déficit en ADH idiopathique est peu soutenable devant un début aussi tardif.

4. DEFICIT EN IgA

Les particularités,immunologiques de cette affection demeurent à préciser

- les immuno-électrophorèse du sérum (Laboratoires Pr GIRARD Lariboisière CHU Pitié) ont retrouvé une même diminution importante du taux de précipitation des IgA

- les dosages sériques n'ont fait que confirmer cette anomalie :

  - IgM 58 mg/100 ml (normale adulte 124)
  - IgA 22 mg/100 ml (normale adulte 265)
  - IgG 1600mg/100 ml (normale adulte 1364)

- la recherche d'IgA dans les différents liquides de l'organisme est demeurée négative tant au niveau des larmes ,que de la salive et du liquide jéjunal.

- Il nous paraissait donc extrèmement important d'étudier à nouveau sur l'ensemble du grêle l'immuno-fluorescence spécifique.

- C'est la raison pour laquelle une biopsie de l'iléon a été effectué pour la troisième fois il fut retrouvé des cellules IgA sécrétantes quantitativement et qualitativement normales.

  Les 3 types d'immunoglobulines sont présents dans les cellules, du chorion muqueux,la plupart de morphologie plasmocytaire.

  Les IgA sont les plus nombreuses
  Les IgG sont les moins abondantes
  Les IgM sont rares
  Les proportions respectives sont normales

- Par contre une biopsie rectale et une biopsie de l'amygdale ne devaient pas contenir de cellules sécrétrices d'IgA.

  (L'étude de la biopsie amygdalienne,étudiée parallèlement à celle des végétations adénoides d'un enfant de 9 mois, à l'aide de 3 anti-sérums, anti-γA,anti-γG, anti-γM, fait apparaître :

  - une absence complète de γ A
  - la présence de rares γG (N++ à +++)
  - la présence de γM ($N^{\pm}$ à +)

Ces constatations appellent deux remarques :

1) Il existe un déficit cellulaire partiel en cellules à IgA respectant le jéjunum et l'iléon .

2) L'absence d'IgA dans le suc jéjunal confirme le caractère non excrétant des cellules de la muqueuse jéjunale.
Ce trouble de l'excrétion ne s'accompagne d'aucun phénomène d'accumulation (comme dans les myélomes non excrétants)

Enfin un déficit de la pièce de transport semble exclut car cette molécule fixée à l'IgA intracellulaire a pour rôle de retenir celle ci au niveau du revêtement muqueux.

Il faudrait donc plutôt admettre une anomalie de structure exagérant cette fixation.

De toute façon aucun épisode infectieux intestinal n'est survenu au cours de l'hospitalisation prolongée : il faut donc admettre que les cellules IgA sécrétantes mais non excrétantes ont conservé leur caractère fonctionnel.

C H A P I T R E   IV

D I S C U S S I O N

D I S C U S S I O N .

Nous réduirons volontairement le champ de la discussion au problème immunologique.

Dans quels syndromes ou maladies peut on rencontrer des déficits en IgA associés à des signes digestifs ?

Nous envisagerons successivement :

1) les déficits en IgA
2) le lymphome méditerranéen avec maladie des chaines α
3) les myélomes sécrétants et non excrétants.

1. LES DEFICITS EN IgA

a) Les déficits isolés en IgA .

Le mode d'apparition des différentes immunoglobulines n'est pas identique pour chaque type.

- les IgG naturelles disparaissent progressivement au cours des 6 premiers mois de la vie alors que les IgG du nourrisson atteignent un taux normal vers 1 an, maximum à 3 ans.

- les IgM commencent à être dosables dans le sérum des prématurés nés 2 à 3 mois avant terme et leur taux croit progressivement jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois.

- quant aux IgA leur apparition dans le sérum est beaucoup plus lente, elles ne sont dosables qu'àprès 6 mois et atteignent un taux normal vers 2 ans. Ce taux sérique bas durant les 2 premières années de la vie accompagne un déficit en IgA des muqueuses respiratoires, intestinales ... ce qui pourrait expliquer la fréquence des infections de ces appareils chez le nourrisson.

Il existe parfois une exagération dans le temps de l'apparition lente des IgA, ces enfants n'obtiennent un taux normal qu'à 6 ou 7 ans, parfois 15 ans sans autres symptomes d'accompagnement. Cet état se rencontre statistiquement 1 fois sur 700 et représente environ 95 % des déficits isolés en IgA chez l'enfant.

(1) Les dysgammaglobulinémie de type III :

Ces déficits isolés sont associés ou non à une stéatorrhée.

a) les déficits sans stéatorrhée :

Correspondent à des enfants qui frappent par des infections à répétition portant sur les appareils digestif et pulmonaire.

Elles représentent environ 4 % des déficits en IgA de l'enfant.

Certains pensent que ces infections à répétition sont responsables d'une destruction de la muqueuse avec malabsorption secondaire (il nous semble difficile d'admettre cette explication car de nombreux enfants sans IgA, souvent infectés, n'ont aucune atrophie villositaire).

b) les déficits avec stéatorrhée :

Représentent 1 % des déficits en IgA de l'enfant.

La malabsorption est précédée ou non d'épisodes infectieux fréquents à tropisme intestinal.

Elle débute souvent au cours de la première enfance ou avant un an.

La biopsie de la muqueuse jéjunale ou iléale montre :

- soit un aspect strictement normal tant par la hauteur des villosités que par la cellularité de la lamina propria.
- soit un aspect d'intolérance au gluten avec abrasion totale de la muqueuse et atrophie villositaire. Cependant pour ce deuxième type le régime sans gluten donne des résultats variés.

Pour les malades de CRABBE et HEREMANS l'étude immunologique montre :

- absence de ligne de précipitation des IgA sériques à l'immunoélectrophorèse tandis que les IgG et les IgM ont des traits proches de la normale.
- confirmation du déficit par le dosage quantitatif des IgA (inférieur à 10 mg /100 ml)

- la recherche des IgA dans les liquides de sécrétion : salive,larmes,liquide gastrique;suc jéjunal s'est révélée négative.
- Immunofluorescence de la muqueuse :
  réduction notable au 1/1000 des plasmocytes sécréteurs d'IgA 3000 cellules/mm^3 alors que la normale oscille entre 300 et 400 000.

- Il est à noter que ces observations concerne des adultes agés de 40 ans et plus.

b) Ataxie télangiectasi e :

Maladie familiale héréditaire à transmission autosomique récessive,elle est caractérisée par un syndrome de carence immunitaire et un ensemble d'anomalies viscérales essentiellement nerveuses et oculaires.

(a) le syndrome de carence immunitaire est très fréquemment observé il comporte les éléments suivants :

- un déficit en IgA avec augmentation des IgM et des IgG normales.
- des réponses variables en anticorps circulants après stimulation antigénique.
- des troubles de l'hypersensibilité retardée inconstants
- un rejet tardif de l'homogreffe cutanée
- une lymphopénie inconstante à laquelle s'ajoute parfois une pauvreté du système lymphoide et surtout du thymus.

(b) les anomalies diverses comprennent :

- un nanisme
- des télangiectasies oculaires apparaissant vers la deuxième année.
- une ataxie cérébelleuse constante survenant vers les 13-18° mois.
- un syndrome extra-pyramidal :faciès figé -hypersalisation - hypertonie plastique - des mouvements anormaux de type choréo-athétosique.
- des troubles de la motilité oculaire
- des infections récidivantes des voies respiratoires.

c) Par ailleurs il a été décrit des déficit isolés en IgA au cours

du lupus érythémateux disséminé
des cirrhoses
de la polyarthrite rhumatoide
des diarrhées chromiques.

En fait,il semble que tout au contraire ,d'après les observations de AMMANN et HONG
les déficits en IgA favorisent la survenue de maladies auto-immunes.

Ils ont étudié 15 malades âgés de 3 à 16 ans présentant un déficit isolé en IgA (inférieur à 4 mg pour 100 ml) alors que les IgG, IgM, IgD et IgE sont à des taux normaux.

Cliniquement :

3 ont une thyroidite
1 une vascularite cérébrale
1 une hémosidérose pulmonaire
1 une fibrose kystique
et 9 des infections récidivantes de l'appareil respiratoire.

En outre des anticorps particuliers ont été mis en évidence dans le sérum :

anti- IgA
facteur rhumatoide
anti-thyroglobuline
anti-cellule de la paroi de l'estomac.

Le déficit en IgA et la présence d'anticorps anormaux n'a pas été prouvée chez les parents.

Il semble donc exister une relation entre les déficits sélectifs en IgA et les maladies auto-immunes,la présence d'anticorps anormaux serait la première manifestation serique et nôn clinique de l'atteinte auto-immune

2 V Le LYMPHOME MEDITERRANNEN .

Le lymphome méditerrannén avec ou sans maladie des chaines α est de découverte récente (1965),lamaladie a été décrite chez les

sujets jeunes (12 à 30 ans) originaires du pourtour méditerranéen.

Le tableau clinique se résume à une malabsorption globale avec stéatorrhée et rétentissement général (sans atteinte de l'absorption de la vitamine B_{12})

Il est constamment retrouvé à la biopsie du grêle un envahissement de la lamina propria par un tissu conjonctif contenant des des capillaires,des vaisseaux lymphatiques et un grand nombre de cellules plasmocytoïdes groupées en îlots disséminés le long du grêle.Cette prolifération cellulaire s'étend à la muqueuse la sous-muqueuse et la musculaire muqueuse.

Sur le plan immunologique la maladie se caractérise dans 1/3 des cas par :

- la présence possible d'une bande anormale à l'électrophorèse simple des proteines sériques migrant entre les alpha et bêta globulines.

- une ligne de précipitation anormale à l'immunoélectrophorèse s'étendant de l' aux IgG,alors que les IgA normaux sont diminuées.

- cette proteine anormale :
  . réagit avec lesérume anti-IgA
  . ne réagit pas avec les anti-chaines légères
  . réagit avec les sérums anti- chaines lourdes alpha
  il s'agit d'une proteine à caractère monoclonal représentant une des sous-classe des chaines alpha.
  . est retrouvée dans les urines des malades

Existe-t-il des formes précoces de maladie des chaines lourdes alpha sans expression extra-cellulaire de la maladie,si ce n'est le déficit sérique en IgA ?

3V Les MYELOMES SECRETANTS et NON EXCRETANTS.

On peut observer des myélomes au cours desquels on ne trouve pas d'immunoglobulines.monoclonales dans le sérum,ni de proteines de Bence Jones dans les urines.

Il ne s'agit pas d'une absence de synthèse mais d'une impossibilité pour le plasmocyte d'excréter les Ig qu'il fabrique.

Dans les observations rapportées par Delbarre et Seligman :

il s'agit de malades adultes hospitalisés pour douleurs et tuméfactions osseuses et lésions d'ostéolyse.

L'exploration biologique se révèle négative :

- VS normale
- absence de cryoglobuline
- protidogramme sérique normal ou discrète diminution des gammas (dans un casdes IgA)
- immunoélectrophorèse sérique normale sans paraproteine
- absence de proteinurie de Bence Jones thermolabile.
- l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des urines concentrées normales.

L'étude en immunofluorescence des frottis de moelle lavée montre:

- des plasmocytes de grande taille avec multiples atypies cellulaires.
- fluorecents avec l'anti-sérum spécifique anti-chaines légères ou anti-chaines lourdes.

Dans ces myélomes,les plasmocytes malins sécrètent une globuline myélomateuse,mais il existe un trouble de l'excrétion de cette paraproteine.

Est-il possible d'assimiler ces myélomes dits non excrétants au cas de notre malade dont les plamocytes,en mesure de synthétiser les IgA comme le montre l'immunofluorescence,sont incapables de les sécréter dans la lumière intestinale,le sérum ,la salive,les larmes?

C H A P I T R E   V

C O N C L U S I O N

CONCLUSION

1° RESUME DE L'OBSERVATION

La longue histoire ce ce peit portugais atteint d'une stéatorrhée massive depuis l'âge de 8 mois, nous a permis de faire cette thèse en raison d'une anomalie jamais décrite en pédiatrie :

Contraste entre la présence de plasmocytes riches en IgA au niveau de la muqueuse intestinale et l'absence d'IgA dans les sécrétions et en particulier dans la lumière intestinale.

Les problèmes soulevés par cette observation nous paraissent de la plus haute importance.

1) Il peut sembler surprenant que cet enfant soit si peu exposé aux infections pulmonaires, ORL, digestives. Mais les acquisitions immunologiques récentes ont prouvé que le rôle des IgA était essentiellement local, au contact même des cellules muqueuses sur lesquelles elles sont retenues par la pièce de transport.

   Les IgA circulantes n'ont au contraire qu'un rôle accessoire dans la défense humorale.

2) Quelle est la nature du trouble de l'excrétion des IgA ?

   Malgré le peu de données actuelles sur ce chapitre de l'immunologie, on peut-être surpris par l'absence d'accumulation intracellulaire de cette immunoglobuline, accumulation souvent constatée dans les myélomes non excrétants; une culture de moelle est en cours pour tenter de mettre en évidence une paraproteine intracellulaire.

Comment la pièce de transport pourrait-elle intervenir ?

Il ne s'agit surement pas d'un simple déficit, car le taux des IgA circulants devrait au contraire être élevé.

Existe-t'il une anomalie de liaison avec la pièce de transport ? ce n'est là qu'une pure hypothèse.

3) Quels liens unissent le déficit en IgA et la stéatorrhée ?

Les IgA jouent-elles un rôle dans la digestion des lipides ?

On sait depuis CAROLI que certaines stéatorrhées de l'adulte ont été transformées par un apport quotidien de colostrum très riche en IgA.

Il est difficile de retenir un trouble des cellules intestinales car :

- les différentes biopsies ont toujours confirmé l'absence de souffrance cellulaire et l'intégrité des villosités,
- les triglycérides à chaînes moyennes ont été absorbés sans problème.

Force est donc d'envisager un trouble intraluminaire .
On peut innocenter la lipase pancréatique car ses dosages ont été normaux et on sait qu'elle est capable à elle seule sans IgA d'hydrolyser les triglycérides.

Il n'en est pas de même pour lessels biliaires dont la présence est nécessaire à la formation des chylomicrons,mais les données de l'expérimentation in vitro tendraient à faire intervenir d'autres facteurs.

Les IgA interférent-elles à ce niveau ?

On serait tenter de le penser,mais la connaissance de nombreux déficits purs en IgA ne s'accompagnant pas de stéatorrhée n'abonde pas dans ce sens.

Ne s'agirait-il pas alors que d'un déficit qualitatif en IgA,échappant pour l'instant à nos moyens d'investigation.

Cette étude aborde plus de questions que de réponses, c'est la raison pour laquelle de nombreuses recherches sont en eours;

- étude de la formation des chylomicrons
- variation del'absorption de la vitamine A,sous différents régimes (en particulier colostrum)
- étude de la pièce de transport
- histoenzymologie de la muqueuse intestinale.

B I B L I O G R A P H I E

1. AMMANN A.J. and R. HONG
Selective IgA deficiency and Autoimmunity - Clin. Exp. Immunol. (1970) 7- 833-838 .

2. ARTHUIS M.
L'ataxie télangiectasique - Journées de Pédiatrie 18-19 mars 61 1 vol. 45 x 60 .

3. BACHAMANN R. 1965
Studies on the serum gamma A - Globulin level III . Frequency of A-Gamma globulinemia - Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17. 316 .320

4. BAGLIN A.,KERBAUM S.,RAMBAUD J.Cl et BERNIER J.J
L'absorption intestinale dans les diarrhées chroniques par accélération du transit de l'intestin grêle. Presse Med. 19 avril 69 - 77 n° 19

5. BERNIER J.J
Rôle respectif du grêle et du colon dans la formation de la selle normale et de la selle diarrhéique- Rev. Prat. 1962 12 n° 2 124.133 .

6. CATTAN D. , DEBRAY , CRABBE , SELIGMANN , MARCHE .
Duodéno-jéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire sub-totale et stéatorrhée réversible.Carence isolée en IgA globuline sérique et salivaire. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 117. 177 . 19 6

7. CLAMAN H.N. ,MERRILL, PEAKMAN and ROBINSON .
Isolated severe Gamma A deficicy Immunoglobulin levels,clinical disorders and chromosome studies - J. Lab. Clin. Med. Feb 1970.

8. CRABBE, and HERMANS,
Etude immunohistochimique des plasmocytes de la muqueuse intestinale humaine normale- Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol 11,484,1966 .

9. CRABBE, and HEREMANS .
Lack of Gamma A Immunoglobulin in serum of patients with steatorrhoea . Gut. 7.119. 1966

10. CRABBE, and HEREMANS
Selective IgA deficiency with steatorrhea. A new syndrome Amer. J. Med. 1967 . 42 . 319. 326 .

11. CRABBE, CARBONARA and HEREMANS .
The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing gamma Aimmunoglobulin. Lab. Invest. 14.235 1965

12. DANON F. CLAUVEL et SELIGMANN .
Les paraproteines de typse IgA et IgG en dehors de la maladie de Kahler . Rev. Fr. Etudes clin. Biol. 12. 681 . 1967.

13. DELBARRE F. SIGUIER , GODEAU, SAPORTA, SELIGMANN .
La maladie de Kahler à plasmocytes non excrétants. A propos de 2 observations.Ann. Méd. Interne Mai 70 n° 5 .537.

14. EIDELMAN S., PARKINS and RUBIN .
Abdominal lymphoma presenting as malabsorption .A clinico pathological study of nine cases in Israel and review of the litterature. Medecine,1966,45. 111 .

15. EIN D.,BUELL and FAHEY
Biosynthetic and structural studies of a heavy chain disease protein. J. Clin. Invest.1969,48,785 .

16. FOUET-POINGT .
Rein kaliopénique . La Med. Infant. 5 mai 69 425.431.

17. GILBERT C. and HONG
Qualitative and quantitative immunoglohuline déficiency.
Amer. J. Med. 37. 602.609 - 1964 .

18. GIRARD J.
L'ataxie télangiectasie -(11 Observations et revue de la littérature)
Thèse 1964, Paris 78 pages.

19. HEREMANS J.F
Les globulines sériques du systhème gamma .Leur nature et leur pathologie . Arcasia, Brussels 1960.

20 HOCHWALD G.M, THORBECKE and ASOFSKY.
Sites of formation of immune globulin and a component C_3
A new technique for the demonstration of the synthesis of individual serum proteins by tissus in vitro . J. Exp. Med. 114 . 459.470 (1961)

21. HUNTLEY C.C. and STEPHENSON
IgA deficiency : family studies. N. Carolina. Med J. 29. 325.1968.

22. JEUNE M.,FREYCON,COUETTE ,CARRON,MICHEL
Ataxie télangiectasie: étude clinique et immunologique d'une observation. Pediatrie 1964.19.735.742.

23. LAROCHE ,MERILLON et TURPIN .
Le lymphome méditerranéen.Presse Med. Janv.70

24. LAROCHEC.,SELIGMANN,MERILLON,TURPIN,MARCHE,CERF,LEMAIGRE, FOREST,et HUREZ .
Nouvelle observation d'une maladie des chaînes lourdes alpha au cours d'un lymphome abdominal de type méditérranéen, avec tuberculose isolée des ganglions mésentériques et pelvispondylite.
Presse Méd. 1969,77,000.

25. LEBRETON J.P,RIVAT,C et L,GUILLEMOT, et ROPARTZ.
Une immunoglobulinopat ie méconnue: la maladie des chaînes lourdes.Presse Med. 75. 2251.1967.

26. LEVEQUE B. ,DEBAUCHEZ,DESBOIS,FINGOLD,BARBET, et MARIE .
Les anomalies immunologiques et lymphocytaires dans le syndrome d'ataxie télangiectasie.Sem. des Hop. Paris . Ann. de Pediat. 1966.N° 45 . 11. 717.

27. LEWIS ,LEROY,LAPP and BURELL
Quantitation of secretory immunoglobulin A in chronic pulmonary diseases. Am. Rev. Resp.Dis. 1970 101 .55

28. MARCHE .
Etude de la muqueuse de l'intestin grêle au moyen de la biopsie par sonde orale.Vie Méd. Oct. 66. 47. 721.740

29. MARIE.J, LEVEQUE,BEBAUCHEZ,MAGLOIRE
Syndrome d'ataxie télangiectasie avec dilatation des bronches et déficit en gamaglobuline. Arch. Fr. Ped.1964 21.1213

30. MATHIEU,HABIB,LESTRADET,ROCHER,ROYER.
Nephropathie chronique avec perte de potassium.Lésions rénales isolites et surcharges lipidiques cortico-surrénales.Arch.Fr. Ped. 1960. 17. 1161 .

31. MESHAKA G.,BURTIN ,BANON,DELPECH,SELIGMANN
Etude des immunoglobulines dans l'ataxie télangiectasie . In protid of the biological fluids.XIV° Coll. de Brugges 1966 vol 14.715 .718

32. MICHON,LARCAN ,BERTHIER.
Le rein kaliopénique.Sem.Hop. Paris 1961.37.2341.49

33. MIHAESCO C. et SELIGMANN.
Structure des immunoglobulines.Rev. Fr. Etudes Clin. et biol. 1969 14.843.

34. NEZELOF Ch.
Classification des maladies immuno-déficitaires.Arch. Fr. Pédiat. tome XXV N°7 1968 781.825

35. O'CONOR G.T.
Significant aspects of childhood lymphoma in Africa .Cauc. Res. 23.1963.1515.1518

36. PETERSON ,KELLY,GOOD .
Ataxiatelangiectasia : possible clinical counterpart of annals rendered immunologically incompetent by thymectomy. J.Pediat. 1963. 63. 701.703

37. RAMBAUD,BOGNEL,BERNIER,HUREZ,SELIGMANN
Nouveau cas des maladies des chaînes alpha chez un eurasien . Ann. Med. Int. 1970

38. RAMBAUD,BERNIER,LE QUINTREC.
Clinico pathological study of a patient with méditerranean type of abdominal lymphoma and a new type of IgA Abnormality. (alpha chain disease) Digestion 1;321.336 . 1968

39. SELIGMANN,DANON,HUREZ,MIHAESCO.
Alpha chain disease : a new immunoglobulin abnormality.
Science 1968 .162.1396.

40. SELIGMANN,MIHASECOE,HUREZ,RAMBAUD.
Immunochemical studies in four cases of alpha chain disease.
J.Clin. Invest. 1969

41. THIEFFRY,ARTHUIS,AICARDA,LYON.
L'a taxie télangiectasie (7 observations personnelles)
Rev Neurol. 1961 .105 N°5 390 .405

42. TOMASI, and ZIGELBAUM
The selective occurence of gamma1A globulin in certain body
fluids.J. Clin.Invest 42. 1552.1560.

43. TREMOLIERES et SAUTIER.
Syndromes coprologiques chimiques et physiques de certaines diarrhées
Les cahiers du Collège de Medecine 1960 1.919

44. VIDAL,MICHEL,SERRE,MONTGINOUL.
Moyens de défense généraux et locaux de la muqueuse respiratoire
Rev. Prat. 1971 .21. 3. 423.

45. VIDAL,ROBINET,LEVY ,PEYRE.
Etude des IgA sériques au cours des bronchiques chroniques.
Soc. SC. Med. Biol. de Montpellier 13 avril 70

PLAN N° des pages

CHAPITRE I	: INTRODUCTION	1
CHAPITRE II	: OBSERVATION 1° PARTIE	2
CHAPITRE III	: OBSERVATION 2° PARTIE	24
CHAPITRE IV	: DISCUSSION	32
CHAPITRE V	: CONCLUSIONS	38

BIBLIOGRAPHIES

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET.

VU

Le Doyen de la Faculté de Médecine

de CRETEIL

M. RAPIN;

VU

Le Président de Thèse